



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Trasplante fecal de microbiota: aplicaciones
presentes y perspectivas futuras.**

**Fecal microbiota transplant: present
applications and future perspectives.**

Autora: Dña. Mónica Robles Mateos

Director: D. Félix J. Sangari García

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Introducción.....	5
2.1. ¿Qué es el trasplante fecal de microbiota?.....	5
2.2. Microbiota intestinal y su papel en la fisiología humana.....	5
2.3. Historia del trasplante fecal... ..	7
3. Metodología.....	7
4. Objetivos	8
5. Resultados y discusión	8
5.1. Descripción del procedimiento	8
5.1.1. Selección del donante.....	8
5.1.2. Preparación del material.....	10
5.1.3. Formas de administración.....	11
5.1.4. Preparación del receptor.....	12
5.1.5. Eventos adversos.....	12
5.2. Aplicaciones actuales.....	13
5.2.1. Infección por <i>C. difficile</i>	13
5.3. Perspectivas presentes y futuras.....	15
5.3.1. Trasplante fecal de microbiota en España.....	15
5.3.2. Super-donantes.....	16
5.3.3. La influencia de la genética del huésped.....	18
5.3.4. Factores que afectan a los efectos a largo plazo del TFM.....	18
5.3.5. Enfermedad inflamatoria intestinal.....	19
5.3.6. Cáncer colorrectal.....	19
5.3.7. Obesidad.....	20
5.3.8. Diabetes Mellitus.....	20
5.3.9. Enfermedades neuropsiquiátricas.....	21
5.3.10. Enfermedades alérgicas.....	21
5.4. Impacto económico.....	22
6. Conclusiones.....	22
7. Bibliografía.....	23
8. Agradecimientos.....	25

SIGLAS Y ACRÓNIMOS.

- TFM: Trasplante fecal de microbiota.
- ICD: Infección por *C. difficile*.
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.
- PCR: Proteína C reactiva
- IBP: Inhibidor de la bomba de protones.
- DM: Diabetes mellitus.
- FDA: Food and drugs administration.
- CCR: Cáncer colorrectal.

1. RESUMEN

El trasplante fecal de microbiota (TFM) es una de las técnicas más novedosas en el tratamiento definitivo de infección por *Clostridium difficile*; su papel en la recuperación de la homeostasis intestinal abre camino también a su futura implementación en otras patologías metabólicas o inmunitarias, tales como la obesidad, diabetes, e incluso, enfermedades neuropsiquiátricas.

Además de sencillo y barato, posee una ventaja añadida, la posibilidad de establecer super-donantes de materia fecal, los cuales, por sus características microbiológicas, puedan beneficiar a numerosos pacientes en su recuperación.

Otra de las numerosas ventajas que se plantea a largo plazo, es la conservación de materia fecal para autotransplantes. Esta acción tan simple puede convertirse en un valioso recurso para personas, que en caso de necesidad, tengan a disposición su microbiota.

Sin embargo, no hay que despreciar el complejo proceso de cribado en los donantes y los efectos adversos derivados, en su mayoría, de la técnica utilizada, que lo convierten en un procedimiento selectivo y dirigido a fines terapéuticos concretos.

ABSTRACT

Fecal microbiota transplantation (FMT) is one of the newest techniques in the definitive treatment of *Clostridium difficile* infection and a future implementation is foreseen for other metabolic or immune pathologies such as obesity, diabetes and even neuropsychiatric diseases.

In addition to being simple and cheap, there is the possibility of establishing fecal super-donors, which due to their microbiological characteristics can benefit numerous patients in their recovery.

Another of the many advantages, which also arises in the long term, is the conservation of fecal matter for autologous transplants. This simple action can become a valuable resource for people, who in case of need, can dispose of their microbiota.

However, the complex screening process in donors and the adverse effects derived, mostly from the technique used, which make it a selective procedure and for specific therapeutic purposes, should not be neglect.

2. INTRODUCCIÓN.

Para entender en profundidad, esta revisión bibliográfica, es necesario tener en cuenta una serie de aspectos generales:

2.1. ¿QUÉ ES EL TRANSPLANTE FECAL DE MICROBIOTA?

El trasplante fecal es una técnica consistente en infundir un preparado de heces procedentes de un individuo sano hacia el tubo digestivo de un enfermo, con el fin de restaurar la **homeostasis** entre bacterias comensales y patógenas ^[15].

Aunque el trasplante de microbiota fecal es un procedimiento seguro, siempre existe un mínimo riesgo de **transmisión infecciosa**, que puede llevar a la pérdida de efectividad e incluso al perjuicio de la salud del paciente; para evitar en la mayor medida posible este riesgo, previo a la donación se realiza un estudio exhaustivo mediante analítica sanguínea, estudio de las heces y cuestionarios que detectan posibles alteraciones que disminuyan el éxito de la terapia ^[9].

2.2. MICROBIOTA INTESTINAL Y SU PAPEL EN LA FISIOLOGÍA HUMANA.

La microbiota se define como el **conjunto de microorganismos** de diferentes categorías taxonómicas (bacterias, bacteriófagos, arqueas, hongos, y virus) que habitan de forma fisiológica en las superficies de nuestro organismo y sus diferentes tractos: respiratorio superior, digestivo, genitourinario y piel y mucosa, con los cuales establecen una relación de simbiosis ^[6].

De todas estas localizaciones, el tracto gastrointestinal supone el **reservorio** más complejo en el organismo de elementos de la microbiota. Algunos datos curiosos referentes a este bioma es que supone, aproximadamente, un kilogramo de peso de un adulto sano y se calcula que los genes albergados en la microbiota son 150 veces más numerosos que los del genoma humano ^[6].

La densidad microbiana va aumentando progresivamente a lo largo del tracto gastrointestinal humano, siendo los segmentos más proximales regiones relativamente libres de microorganismos, constituyendo el colon la región donde encontramos la mayor densidad y variedad. Esto es debido a que existen factores que facilitan el desarrollo bacteriano, como lo son la elevación del pH próximo a la neutralidad, la disminución de la concentración de sales biliares y de restos de secreción pancreática ^[15].

En términos de composición bacteriana, en la microbiota de un individuo sano existe una importante diversidad, predominando los Phyla Firmicutes y Bacteroidetes, seguidos bastante lejos por miembros de los Phyla Actinobacteria y Verrucomicrobia ^[3].

Para intentar sistematizar su estudio y comprensión, se han descrito 3 **enterotipos** principales en adultos sanos:

- En el primero, predominan las bacterias del género *Bacteroides*.
- En el segundo, las del género *Prevotella*.
- En el tercero, existe una alta proporción del género *Ruminococcus*.

Estos enterotipos, poseen distintas capacidades metabólicas y parecen ser independientes del sexo o de la edad del huésped; sin embargo, se ha observado que determinados tipos de dietas pueden contribuir a largo plazo al desarrollo de algún enterotipo concreto. Además, influyen factores extrínsecos como la carga microbiana del ambiente, la composición de la microbiota materna, el estrés, el consumo de agua clorada y de fármacos como antiinflamatorios, laxantes, antiácidos, antibióticos, la quimio y la radioterapia. Los factores anteriormente señalados, impactan en el equilibrio de la microbiota intestinal, reducen las poblaciones dominantes, y favorecen la emergencia de patógenos oportunistas ^[20].

Entre las principales **funciones** de la microbiota intestinal destaca:

- La función defensiva, previniendo la colonización por otros microorganismos patógenos.
- La metabólica, ayudando a digerir los alimentos y sintetizando vitaminas B y K que el organismo no es capaz de sintetizar.
- La función inmune.

Tras el nacimiento, los primeros contactos de la microbiota con las líneas celulares inmunológicas sin diferenciar, son muy importantes, y van a ayudar a definir lo que es lo fisiológico de lo patológico, contribuyendo a la homeostasis interna. Entre ellos mantienen un diálogo continuo de carácter mutualista, pero si esta situación se desequilibra, puede iniciarse un proceso con graves consecuencias para la salud. Esta parece ser la base de ciertas enfermedades autoinmunes, donde los antígenos de la microbiota intestinal representan un estímulo suficientemente grande como para desencadenar una respuesta inflamatoria. En otras enfermedades, como el síndrome metabólico y la obesidad, también se atribuye a esta causa una respuesta inflamatoria basal continuada ^[4,15].

Recientemente se ha descrito la existencia del **eje cerebro-intestino** que conecta el sistema nervioso central con la microbiota intestinal y es a través del nervio vago cómo los metabolitos bacterianos pueden tener acciones neurotrasmisoras. Así pues, además de las enfermedades que clásicamente se han relacionado con alteraciones en la microbiota, como la obesidad, la diabetes tipo II, la EII y las alergias, últimamente, también se han relacionado otras enfermedades del sistema nervioso central, como el autismo, la ansiedad, la depresión e incluso, la dependencia alcohólica ^[6].

2.3. HISTORIA DEL TRASPLANTE FECAL Y DE LA MANIPULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL.

La manipulación de la microbiota intestinal no es una novedad en la historia de la medicina. Una breve descripción de distintas épocas, sería la siguiente:

- En la **época Imperial de China**, en la dinastía Dong Jin, el médico Ge Hong, utilizó diferentes preparados y suspensiones de material fecal para tratar todo tipo de padecimientos gastrointestinales, como dispepsia, estreñimiento, diarrea o dolor abdominal, quedando constancia en el Manual de Medicina de Emergencia ^[3].
- Más tarde, en el **siglo XVI**, Li Shizhen, describió el uso de preparados de materia fecal, conocidos como “sopa amarilla” para tratar diferentes molestias intestinales como dispepsia, estreñimiento, diarrea o dolor abdominal ^[15].
- Ya en el **siglo XX**, encontramos referencias de los consejos dados por los beduinos del desierto norteafricano a los soldados de la Segunda Guerra Mundial en cuanto a la ingesta de heces de dromedarios para tratar la disentería, que frecuentemente padecían los combatientes ^[7].

La primera publicación relevante en la Medicina moderna, la encontramos en el año 1958 en el trabajo seminal de Eiseman y col. dónde se describe una serie de casos de colitis pseudomembranosa fulminante por *C. difficile*, tratados mediante enemas fecales de retención, con una alta tasa de éxito y escasos efectos adversos asociados. Más tarde, en 1989, el investigador Justin Bennet, quien padecía colitis ulcerosa, se convierte en la primera persona en autoimplantarse materia fecal por enema de retención, manifestándose asintomático en los seis meses posteriores al procedimiento ^[7].

3. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica empleé como base de información el acceso remoto de la BUC (Biblioteca de la Universidad de Cantabria), utilizando como palabra clave “*trasplante fecal*”, ordenando por relevancia y añadiendo el filtro de disciplina Medicina.

Otras bases de datos importantes para la recopilación de literatura fueron: MEDLINE/PubMed, Elsevier y Google Académico con las siguientes palabras clave: “*Fecal microbiota transplantation*”; “*Stool transplantation*”; “*Fecal microbiota transplantation cost*”; “*Fecal microbiota transplantation applications*”; “*Economic evaluation of fecal microbiota transplantation*”, “*Clostridium difficile treatment*”. Los resultados fueron ordenados por orden de relevancia, seleccionando revisiones y artículos publicados a lo largo de los últimos 10 años.

Asimismo, fueron consultados documentos científicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y también guías de la Organización

Mundial de Gastroenterología. Gran aporte ha sido, para este estudio, la entrevista a la Dra. Rosa del Campo, facultativa del servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal que, de forma altruista, resolvió mis dudas durante la elaboración de este estudio.

4. OBJETIVOS.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo la descripción de las características del trasplante fecal de microbiota, entre ellas el protocolo de actuación, sus efectos adversos, las distintas formas de implementación en la actualidad, las patologías que se pueden beneficiar de la misma y algunas de las posibles futuras aplicaciones.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

Actualmente solo son candidatos a beneficiarse de este procedimiento aquellos pacientes adultos con infección por *C. difficile* con recurrencias múltiples (a partir del tercer episodio de ICD) a pesar de tratamiento y adultos con ICD refractaria. Sin embargo, quedarán excluidos los pacientes pediátricos, gestantes o con expectativa de vida menor de tres meses ^[12]. Para someterse a esta técnica no solo es necesario cumplir las premisas anteriores, sino que además hay que aplicar el protocolo que mostramos a continuación:

5.1.1. SELECCIÓN DEL DONANTE.

Los donantes pueden ser familiares, allegados íntimos o voluntarios sin relación con el receptor. Teniendo en cuenta los conocimientos de la microbiota intestinal y el entorno en el que vive el paciente, se recomienda seleccionar heces de las personas con las que el enfermo está en contacto diariamente, ya que minimizarán el riesgo de recidiva (93% frente a 84% procedentes de bancos de materia fecal) y evitarán la posible transmisión de un agente infeccioso al que el paciente no estuviese expuesto previamente. Por esta razón los donantes, por lo general, suelen ser el cónyuge, parientes cercanos o vecindad inmediata, sin ser determinante el género en la tasa de curación ^[4, 9]. Sin embargo, se baraja la posibilidad de los “super-donantes” como alternativa segura y prometedora, la cual se explicará más adelante.

Es decisiva la selección de la muestra de materia fecal por parte del donante. Para ello se realizan exhaustivos estudios:

- **Anamnesis:** Enfermedad pasada/actual, centrándose en enfermedades intestinales, metabólicas y cáncer; medicación actual; uso de antibióticos, inmunosupresores, antineoplásicos o biológicos; cirugía o tatuajes; ingestión de comida cruda en la última semana y contactos sexuales de riesgo ^[9].

- **Sangre:** marcadores de los virus A (IgM e IgG), B (HbsAg, AchBc IgG e IgM, AchBs y carga viral) y C (anti-VHC y carga viral) de la hepatitis, virus inmunodeficiencia humana (ELISA y carga viral), Citomegalovirus (CMV), virus Ebstein Barr (EBV), prueba de sífilis, hemograma, bioquímica básica, TSH, perfil lipídico y enzimas de función hepática ^[12].
- **Heces:** coprocultivo de bacterias patógenas, toxinas A y B de *C. difficile*, antígenos de *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* y rotavirus, tinción para *Cyclospora* e *Isoospora*, examen parasitológico en búsqueda de quistes y huevos, antígeno fecal de *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* O157, *Listeria monocytogenes* y análisis de poblaciones de flora comensal y sus proporciones (*Firmicutes* y *Bacteroides*). Actualmente y tras el fallecimiento de dos pacientes por bacteriemia tras TFM, se plantea el cribado de bacterias multirresistentes como *E. coli* cuya invasión pueda ser letal para el receptor ^[12].

La falta de barrera inmunológica en el trasplante fecal permite disponer de un número ilimitado de donantes. Sin embargo, los criterios de exclusión deben ser estrictos, ya que la salud del donante es el mayor indicador de una microbiota sana y la seguridad del paciente es la primera preocupación ^[15].

Absolutos	Relativos
VIH, Hepatitis B o C o riesgo de transmisión	Cirugía mayor previa en el aparato digestivo
Conductas sexuales de riesgo	Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 L1
Uso de drogas	Enfermedades autoinmunes
Tatuajes o piercing en 6 meses	Enfermedades atópicas
Historia de encarcelamiento	Síndromes de dolor crónico
Enfermedad transmisible actual	
Factores de riesgo de enfermedad de Creutzfeld-Jakob	
Viajes a lugares con diarreas endémicas	
EII	
Síndrome de intestino irritable, estreñimiento crónico o diarrea crónica	
Antecedentes de neoplasia maligna gastrointestinal o poliposis	
Uso de antibióticos, inmunosupresores (glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, agentes biológicos) o antineoplásicos en los últimos 6 meses	
Ingesta reciente de alérgeno al cual el receptor es alérgico	

Tabla 1. Criterios de exclusión de donantes absolutos y relativos. [15]

5.1.2. PREPARACIÓN DEL MATERIAL.

Para ser aceptada la muestra para el procesamiento, las heces deben que ser recolectadas de manera adecuada de donantes adecuados (preferiblemente dentro de la últimas 6 horas), y siempre dentro de las 24 horas posteriores a la evacuación, sin ser contaminadas con agua, orina o sangre y en una cantidad aceptable, mayor de 50g (entre 20 y 100g) y refrigeradas a 4°C o congeladas a -20°C ^[9].

Distinguimos dos procedimientos en función de la vía de administración:

- **Cápsulas orales:** La extracción se disuelve en solución salina sin conservantes, usando una licuadora comercial, se filtra, se centrifuga y se vuelve a suspender en una solución salina estéril no bacteriostática (glicerol 12,5%) como crioprotector, que se almacenarán a -80°C, hasta 6 meses después de su encapsulación. El volumen de diluyente varía entre 50 – 55 ml ^[14].
- **Vía nasogástrica o colonoscopia:** Las deposiciones recolectadas son licuadas con 200 a 500 ml de solución salina fisiológica (NaCl 9‰), agua, leche o huevo. No existen estudios que demuestren diferencias en efectividad con diferentes preparaciones; sin embargo, la solución salina fisiológica podría preservar mejor la microbiota. La muestra homogeneizada es filtrada de detritus sólidos con filtro de celulosa, a la vez que es depositada en vasos de plástico para su posterior infusión ^[5].



La cantidad de heces utilizadas cambia el éxito y la tasa de recurrencia del tratamiento ^[14]:

- Si hay menos de 200 ml de material fecal, la tasa de éxito del tratamiento es del 80%.
- Cuando se administran más de 500 ml de material fecal, la tasa de éxito del tratamiento aumenta a 97.3%.

Imagen 1. Capsulas orales para trasplante fecal. [4]

5.1.3. FORMAS DE ADMINISTRACIÓN.

La ruta mejor y más efectiva, es aquella elegida en función de la ubicación anatómica de la enfermedad. No hay una diferencia significativa en la eficacia de un método frente a otro, por lo que dependerá de las necesidades del paciente^[4]:

- **Vía tracto gastrointestinal superior:** a través de sonda nasogástrica, nasoduodenal y nasoyeyunal o por endoscopia mediante gastroscopia o enteroscopia. Permiten llegar al íleon terminal, aunque presentan como inconvenientes la necesidad de trasplantar volúmenes más pequeños, por riesgo de aspiración y el posible rechazo del paciente^[4,7].
- **Vía tracto gastrointestinal inferior:** a través de enema de retención o colonoscopia. La administración vía enema podría ser menos efectiva por alcanzar solo el ángulo esplénico, sin embargo, esta vía es una opción aceptable ya que implica menos costes derivados del ingreso (es posible la autoinfusión de enemas fecales en el mismo domicilio)^[15]. La colonoscopia por otro lado, permite la visualización directa de la mucosa y también posibilita la administración a lo largo de todo el colon e íleon terminal. Esta vía será preferible si el paciente presenta íleo, riesgo de aspiración o antecedentes de cirugía esofágica, gástrica o duodenal^[7].
- **Cápsulas de administración oral:** Esta formulación es mucho mejor tolerada por los pacientes; además de su bajo coste, cabe destacar su seguridad sin riesgos de perforación, similar efectividad y la posibilidad de utilizarla en tratamiento ambulatorio^[4].

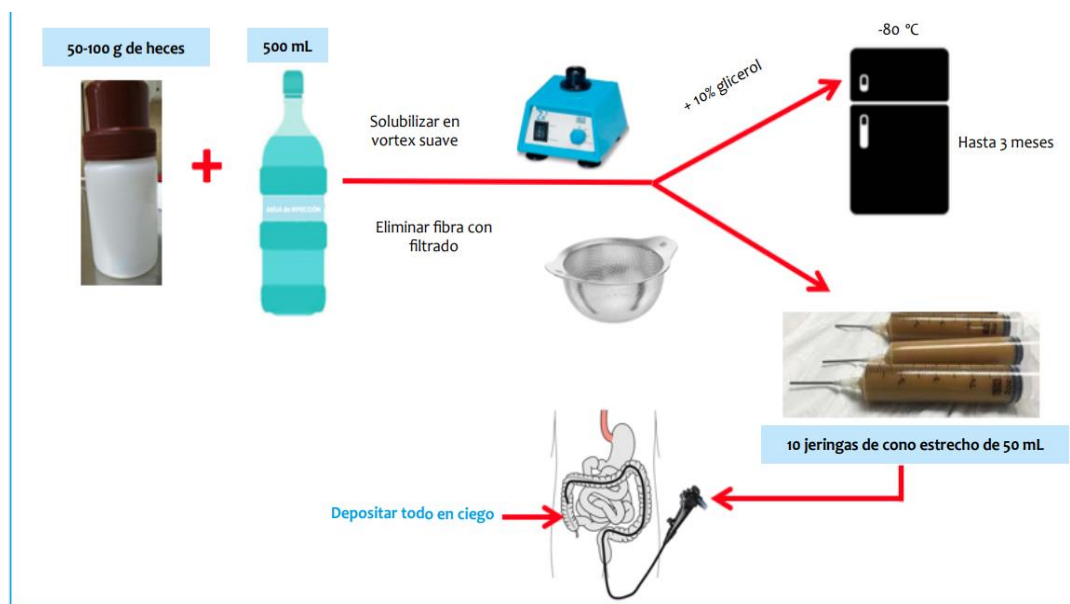


Imagen 2. Esquema de procedimiento para trasplante fecal a través de colonoscopia. [12]

5.1.4. PREPARACIÓN DEL RECEPTOR

La preparación del paciente varía según el tipo de vía empleada y siempre debe ser posterior a su información y consentimiento.

En caso de colonoscopia o enema, la preparación se realiza con **laxantes o purgantes** (polietilenglicol, glucósidos de sen, etc.). Aquellos pacientes que sean tratados con sonda nasoduodenal o nasoyeyunal, tomarán inhibidores de la bomba de protones la noche anterior y la mañana del procedimiento con el objetivo de atenuar un posible efecto negativo de la secreción ácida gástrica sobre la microbiota trasplantada ^[4, 14].

El uso de **loperamida** oral en dosis única o pauta múltiple (2 mg cada dos horas hasta un total de 8 mg) también se puede usar inmediatamente después del trasplante para reducir peristalsis de colon y permitir que el material de trasplante experimente un mayor contacto con la mucosa ^[4].

Otro aspecto controvertido lo constituye el uso de **antibióticos** en la infección por *C. difficile*. Algunos investigadores no contemplan el uso de antibióticos a la hora de realizar el trasplante, mientras que otros administran vancomicina los días previos al procedimiento. En infección grave/complicada por *C. difficile* sin respuesta a tratamiento antibiótico se puede optar por reintroducir la vancomicina 24-48 horas tras el procedimiento si en la colonoscopia se objetivaban pseudomembranas, manteniéndola hasta la resolución de la infección durante un mínimo de cinco días ^[12, 15].

5.1.5. EFFECTOS ADVERSOS Y POSIBLES COMPLICACIONES

Existe una necesidad urgente de revisar y analizar sistemáticamente las características de los eventos adversos del TFM para evaluar la seguridad del procedimiento. En una revisión sistemática que incluye 7562 artículos originales, encontramos que, consecuencias como la muerte, las infecciones virales y bacterianas, la recaída transitoria de la EII no son raras y, por lo tanto merecen atención y consideración. ^[19].

Encontramos reacciones adversas que podemos clasificar en función de su causa principal:

- **Efectos adversos por la acción de un patógeno** (a nivel intestinal o sistémico). La mayoría de los pacientes candidatos a TFM, poseen la barrera mucosa intestinal alterada y existe un estado de inflamación severa. Aunque todos los donantes se someten a pruebas de sangre y heces antes del procedimiento, según lo recomendado por la FDA, algunos agentes infecciosos no reconocidos o aquellos que estén en periodo ventana pueden desencadenar efectos adversos. Como existe variabilidad en las microbiotas de los donantes, es necesario establecer mejores metodologías de detección de donantes ^[19].

- **Efectos adversos condicionados por el microbioma del donante.** Las nuevas metodologías de detección de metagenómica, genética y microbiota podrían ser útiles para identificar mejores fuentes de donantes en el futuro ^[19].
- **Efectos adversos que dependen de la ruta de infusión fecal.** Para evitar eventos adversos asociados con lesiones durante el proceso endoscópico, se pueden elegir rutas no invasivas y aceptables para el paciente. Las cápsulas congeladas por vía oral podrían hacer que el procedimiento fuese más seguro, al evitar complicaciones relacionadas con la técnica y la disponibilidad para el uso a largo plazo. Además es especialmente accesible para aquellos que no pueden resistir el procedimiento endoscópico ^[19].

Por el contrario, las incidencias de acciones adversas podrían **subestimarse** por varios motivos ^[19].

- Por un lado, dado que los efectos adversos generalmente se superponen, a veces es difícil valorar la incidencia de estos, en poblaciones a estudio.
- Lógicamente, hay que tener en cuenta las reacciones leves y la falta de datos en pacientes asintomáticos tras el tratamiento.
- No debemos despreciar una naturaleza subjetiva en la clasificación de los efectos adversos. En la mayoría de los casos, nos es imposible obtener los datos originales de las publicaciones que seleccionamos.

Como eventos adversos **definitivamente** relacionados con el TFM encontramos el dolor de garganta, desgarró de la mucosa, aspiración y perforación intestinal. Estas tres últimas relacionadas con el procedimiento endoscópico realizado ^[19].

Como eventos adversos, **probablemente**, relacionados con el TFM encontramos fiebre y sudoración, sensibilidad abdominal, aumento transitorio de la PCR, aumento de la frecuencia y cambios en la consistencia de las heces (diarrea o estreñimiento), flatulencia, vómitos, calambres, disminución del apetito, colitis por citomegalovirus y bacteriemia ^[19].

5.2. APLICACIONES ACTUALES.

5.2.1. INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Clostridium difficile es un bacilo anaerobio, grampositivo, formador de esporas y productor de toxinas, que se transmite entre humanos a través de las heces, tiene una distribución mundial y en algunos países se considera la principal causa de enfermedad gastrointestinal nosocomial ^[7]. Los principales factores de virulencia de *C. difficile* son las toxinas de alto peso molecular: toxina A (TcdA) y toxina B (TcdB), que se unen y

entran al epitelio del colon, causando la producción de citocinas proinflamatorias, afluencia de neutrófilos, interrupción de las uniones estrechas, secreción de fluidos y muerte celular ^[11].

Como principales **factores de riesgo**, encontramos la exposición a antibióticos (especialmente fluoroquinolonas, cefalosporinas, ampicilina y amoxicilina; aunque prácticamente todos los antibióticos se han asociado), un tiempo prolongado de ingreso hospitalario, el uso de IBP y la edad avanzada del paciente. Otros incluyen la coexistencia con otras patologías como son la enfermedad inflamatoria intestinal, los trasplantes de órganos, los estados de inmunodeficiencia. Recientemente se ha identificado a la malnutrición y a la hipoalbuminemia como factores que contribuyen a su severidad y a la recurrencia, condicionados principalmente por un estado de insuficiencia renal crónica ^[12].

La infección por *C. difficile* se define como un cuadro clínico compatible con diarrea, íleo y megacolon tóxico en combinación con evidencia microbiológica de toxinas libres en las heces sin evidencia de una causa alternativa de diarrea. Otra forma para diagnosticar este cuadro es la observación de colitis pseudomembranosa durante la endoscopia, después de la colectomía o en la autopsia ^[11].

Los **síntomas clínicos** asociados con la infección por *C. difficile* (ICD) varían desde diarrea leve y autolimitada hasta colitis fulminante ^[11]:

- **ICD severo**, se define como un episodio de colitis severa, con efectos tóxicos y shock (diarrea, fiebre > 38 °C, dolor abdominal, leucocitosis > 15.000/mm³, colitis pseudomembranosa, incremento de la creatinina superior al 50% y niveles séricos de albúmina < 2,5 mg/dl), lo que resulta en la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, colectomía o muerte.
- **ICD recurrente**, se define como una recurrencia de los síntomas dentro de las 8 semanas posteriores al inicio de un episodio anterior, siempre que los síntomas del episodio anterior se resuelvan después de completar el tratamiento inicial.
- **ICD refractaria**, es aquel que no responde al tratamiento antimicrobiano, es decir, persistencia de la diarrea con toxina CD positiva o con toxina negativa en ausencia de otras posibles causas de diarrea.

La ICD se **trata** habitualmente con metronidazol y/o vancomicina y más recientemente con fidaxomicina o rifaximina. La vancomicina ha mostrado superioridad al metronidazol para el tratamiento de las formas severas de la enfermedad, no así en las variantes leves o moderadas donde ambos tienen resultados equivalentes. El empleo de los antibióticos para cada episodio de recurrencia produce una mayor alteración de la microbiota y de la respuesta inmunológica del huésped, agravando aún más la disbiosis ^[18].

El tratamiento de la **forma severa y complicada** de ICD consiste inicialmente en el suministro de vancomicina 125 mg por vía oral/ 6h o fidaxomicina 200 mg vía oral/12 h durante 10 días.

Ante una **primera recurrencia** (segundo episodio) ^[12]:

- Si se empleó metronidazol en el primer episodio: vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas durante 10 días;
- Si se empleó vancomicina o fidaxomicina en el primer episodio: fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas durante 10 días o pauta de vancomicina prolongada (125 mg vía oral cada 6 horas durante 10-14 días, posteriormente 125 mg cada 12 horas durante una semana, posteriormente una vez al día durante una semana y finalmente una dosis de 125 mg cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas).

Ante una **segunda recurrencia** (tercer episodio) y siguientes episodios, se pauta de vancomicina prolongada o vancomicina 125 mg cada 6 horas, vía oral, durante 10 días seguido de rifaximina 400 mg cada 8 horas durante 20 días, o fidaxomicina 200 mg cada 12 horas vía oral 10 días, o TMF si hay dos recurrencias o más ^[12].

Frente al **fracaso terapéutico** o la perpetuación de las recaídas se han ensayado varios tratamientos que incluyen el uso de probióticos, agentes quelantes e inmunoglobulinas, pero ninguno de ellos ha demostrado ser efectivo. El trasplante fecal constituye una alternativa cada vez más presente ^[11].

Las **indicaciones de TMF** actualmente aceptadas son ^[12]:

- ICD recurrente.
Tres o más episodios de ICD leves a moderadas y fallo de al menos un curso de tratamiento con vancomicina en pauta prolongada; o al menos dos episodios de ICD que resultaron en hospitalización y asociados a morbilidad significativa.
- ICD refractaria.
- ICD moderada sin respuesta a terapia estándar (vancomicina o fidaxomicina) por al menos una semana.
- ICD grave sin respuesta a terapia estándar a las 48 h.

5.3. PERSPECTIVAS PRESENTES Y FUTURAS.

5.3.1. TRASPLANTE FECAL DE MICROBIOTA EN ESPAÑA.

Como avances más reseñables dentro de nuestro país destacamos los siguientes [fuente: entrevista con Rosa del Campo]:

- El **Hospital Ramón y Cajal** es pionero en la implementación de la terapia en España, llevando a cabo el primer trasplante fecal en 2015.
- Otro hito en el desarrollo del trasplante fecal en España, lo constituyó la creación en Julio de 2018 del primer banco de microbiota fecal, por parte del **Hospital**

de Bellvitge en Barcelona. Estas muestras, cuyo proceso de donación es totalmente altruista, se emplean para la realización de trasplantes en pacientes con infecciones complejas, producidas por *Clostridium difficile*.

- El **Hospital Gregorio Marañón**, se unió más tarde al proyecto de creación de bancos de materia fecal, consagrándose como el segundo en nuestro país.

Ambos son sólo de uso interno y con finalidad asistencial, y tienen la intención de que conforme avance la ciencia, los pacientes puedan beneficiarse de un autotransplante de su propia microbiota. (Se extrae la microbiota en condiciones de anaerobiosis y se conserva congelada a la espera de que el individuo la pueda necesitar).

Por lo tanto, Madrid y Barcelona son las comunidades que más experiencia tienen en esta técnica. Sin embargo, otros grupos de investigación, también apuestan por su uso de forma hospitalaria, en casos dónde no exista una respuesta farmacológica adecuada.

Jeffrey Gordon, investigador de la Universidad de Washington en San Luis (Misuri, EEUU), que viajó a Bilbao en Junio de 2019 para recoger el Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento; comunicó, que dos pacientes inmunocomprometidos a los que se les practicó un trasplante fecal en un ensayo clínico desarrollaron infecciones bacterianas debido a la transmisión de organismos resistentes a varios medicamentos, lo que causó la muerte de uno de ellos. La FDA paralizó todos los trasplantes en ese momento ante el riesgo, y a día de hoy, sigue siendo es una terapia experimental, siendo necesarios cribados más profundos para asegurar las muestras de los donantes. [fuente: www.bbva.com]

5.3.2. SUPER-DONANTES.

Se ha propuesto el término "**super-donante**", para describir a los donantes cuyas heces dan como resultado resultados de TFM significativamente más exitosos que las heces de otros donantes ^[2].

La definición de éxito se basa principalmente en la respuesta clínica positiva del receptor y desde una perspectiva microbiológica, se puede definir por un cambio en el perfil del microbiota intestinal de un individuo hacia el del donante. Queda demostrado consistentemente que los receptores de TFM experimentan un **aumento significativo en la diversidad** de microbiota intestinal, que por lo general, cambia de composición hacia el perfil de sus respectivos donantes de heces. Aquellos que logran una respuesta clínica (respondedores) generalmente exhiben una mayor diversidad microbiana que aquellos que no lo hacen (no respondedores).

Argumentamos que este éxito puede considerarse un proceso de dos pasos ^[2]:

- Primero se requiere que la microbiota trasplantada se injerte dentro del nuevo huésped.

- Segundo, que aumente la comunidad comensal local, después de lo cual se puede observar una mejoría clínica.

La selección de un donante de heces apropiado es un componente clave. Los donantes son seleccionados clínicamente para asegurar que no alberguen patógenos o enfermedades y se describen como efectivos o ineficaces con respecto a su capacidad de contribuir al éxito del mismo ^[2].

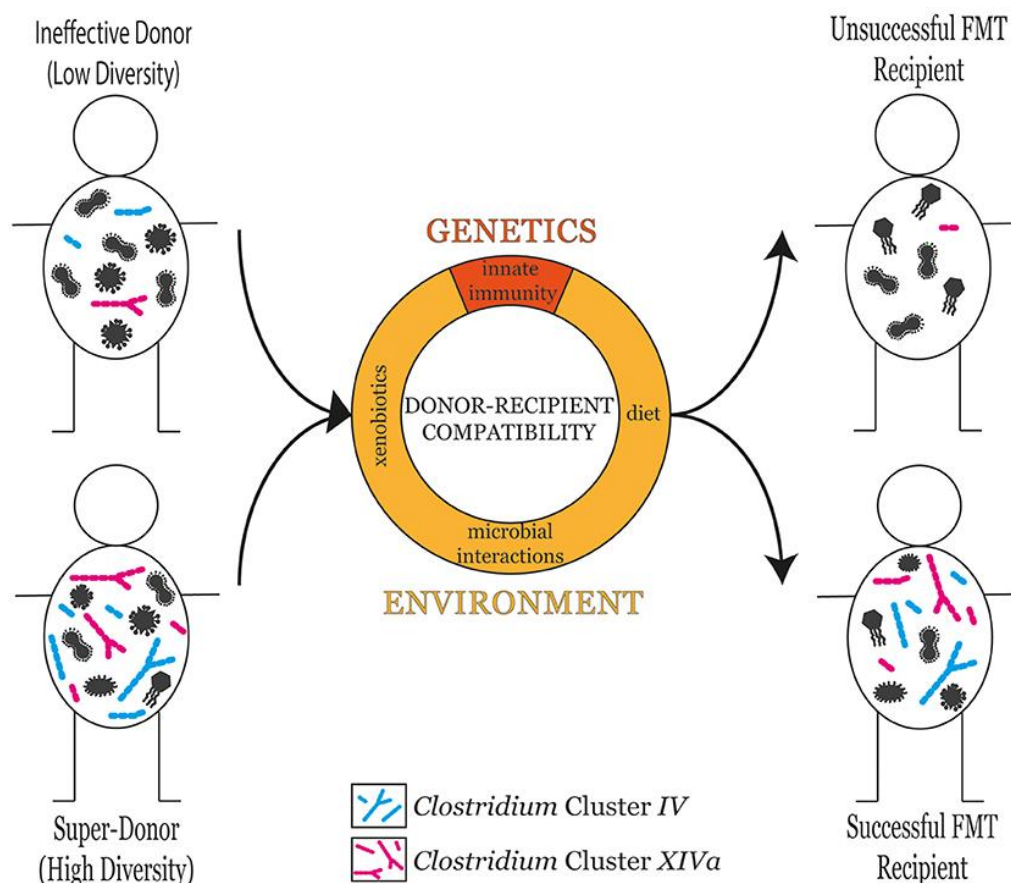


Imagen 3. Diversidad de microbiota de donante y receptor, antes y después del procedimiento. [2]

También se ha explorado una **firma microbiana** específica, que se correlaciona con la respuesta clínica favorable. Entre los diversos taxones que se han informado, los grupos de *Clostridium* IV y XIVa, han demostrado ser indicativos de una respuesta positiva del paciente al TFM. Estos son grupos de bacterias que incluyen principalmente géneros de las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, respectivamente. Los géneros específicos dentro de estos grupos de *Clostridium* (p. Ej., *Roseburia*, *Oscillibacter*, *Blautia*, *Dorea*) aumentan en abundancia relativa en los respondedores ^[2].

Para caracterizar aún más a los super-donantes de FMT, se han investigado las diferencias metabólicas entre los respondedores y los no respondedores. En particular,

un aumento en la producción de **butirato** por parte de miembros clave dentro de los grupos de *Clostridium* IV y XIVa, se corresponde con una remisión clínica prolongada en la enfermedad inflamatoria intestinal en respuesta a la terapia de TFM. Para afecciones inflamatorias como el síndrome metabólico, la transferencia de taxones productores de butirato puede ser importante para la restauración terapéutica, sin embargo, la probabilidad de injerto es mayor si el receptor ya posee esa especie ^[2].

Es aquí donde surge el dilema de **incompatibilidades** entre el donante y el receptor, ya que las cepas de cualquier especie se insertan de manera "total o nula" siendo retenidas por completo o completamente reemplazadas. Tras el trasplante, los receptores albergan una mezcla compleja de especies derivadas de la microbiota del donante y recién adquiridas ^[2].

5.3.3. LA INFLUENCIA DE LA GENÉTICA DEL HUÉSPED: RESPUESTA INMUNE AL TFM.

Se ha estimado que la genética explica del 5 al 10% de la variabilidad en los taxones bacterianos observados, de estos, los que son heredables, se han relacionado con genes que están involucrados en la **inmunidad innata** ^[2].

Sabemos que la microbiota intestinal, está íntimamente conectada al sistema inmune del huésped a través de una relación de desarrollo mutuo. Específicamente, esta última es crítica para el desarrollo apropiado del sistema inmune y, a su vez, el sistema inmune ayuda a modular la comunidad microbiana a través de un equilibrio de vías pro y antiinflamatorias. Por lo tanto, sigue siendo posible que las incompatibilidades que surgen del TFM sean atribuibles a una mayor respuesta inmune a la microbiota trasplantada, posiblemente debido a una diferencia genética subyacente entre el donante y el receptor ^[2].

5.3.4. FACTORES QUE AFECTAN LOS EFECTOS A LARGO PLAZO DE TFM.

Se podría argumentar que un TFM exitoso, no solo requiere que la microbiota trasplantada se injerte en el intestino del receptor, sino que los organismos recién adquiridos también deben ser **respaldados**, para mantener el beneficio terapéutico. Las alteraciones microbianas inducidas por esta terapia pueden durar desde unos pocos días, hasta algunos años después de la transferencia ^[2].

Además de las diferencias genéticas subyacentes entre el donante y el receptor, las presiones de selección dietética y las exposiciones posteriores a antibióticos también pueden influir en la eficacia a largo plazo de la terapia TFM. Apoyar la microbiota trasplantada a través de la **dieta** podría ser una adición beneficiosa a los protocolos ^[2].

5.3.5. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII).

Aunque la etiología y la patogénesis de la EII no están claras, los vínculos genéticos con las vías del huésped sugieren un papel subyacente de las **respuestas inmunes aberrantes** a la microbiota intestinal. Los pacientes con EII muestran una disminución en la diversidad microbiana, una abundancia reducida de varios taxones en el filo Firmicutes y una mayor abundancia de gammaproteobacterias. Sin embargo, no está claro si estas diferencias son una causa o consecuencia del desarrollo de la EII y es una evidencia que en áreas de inflamación activa hay una disminución de la carga bacteriana. Hoy en día, el tratamiento se centra en la modulación del sistema inmune y está limitado por los efectos secundarios y la falta de eficacia ^[8].

El efecto del TFM se ha investigado principalmente en pacientes con colitis ulcerosa. Históricamente, el primer TFM para colitis ulcerosa fue reportado en 1989 por Bennet y Brinkman quienes propusieron que los metabolitos bacterianos de los ácidos biliares o el colesterol están involucrados en la patogenia de la enfermedad y demostraron la reversión de la colitis ulcerosa severa usando enemas de microbiota ^[1].

En 2003, se informó una serie de casos adicionales de seis pacientes con colitis ulcerosa, que documentan la reversión clínica, colonoscópica e histológica completa de la colitis ulcerosa en todos los pacientes que previamente tenían colitis ulcerosa grave y recurrente ^[1].

Por el contrario, enfermedad de Crohn está menos estudiada en este aspecto. No obstante, varios informes de casos han demostrado que el TFM es una opción de tratamiento prometedora ^[8].

5.3.6. CÁNCER COLORRECTAL.

Se han informado muchos cambios en la composición de la microbiota intestinal en el cáncer colorrectal. Las **propiedades pro-cancerígenas** de las bacterias (genotoxicidad, inflamación y estrés oxidativo) y la disbiosis, ahora se comprenden mejor y se consideran posibles vínculos entre la microbiota bacteriana y la carcinogénesis colorrectal. Se sospecha que algunas especies bacterianas juegan un papel en la carcinogénesis colorrectal, como *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus bovis*, *Clostridium septicum*, *Helicobacter pylori*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Fusobacterium spp* ^[8].

Además de los factores de riesgo conocidos (dietas ricas en grasas, obesidad, poblaciones que viven en países desarrollados) y la proliferación celular descontrolada, en las últimas décadas, se ha prestado una atención creciente al papel de la infección microbiana en la carcinogénesis, y se piensa en microbios que están involucrados en aproximadamente el 20% de los cánceres. Durante su evolución filogenética, las bacterias adquirieron progresivamente factores de virulencia que les conferían patogenicidad y en ocasiones actividad procarcinogénica ^[8].

Varios estudios han revelado un vínculo entre *Fusobacterium* y CCR,

observación respaldada por el análisis secuenciado de ADN 16S de la microbiota colorrectal, que muestra una alta proporción del género *Fusobacterium* y una reducción significativa de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* ^[8].

El uso de protocolos de trasplante fecal podría reemplazar la **disbiosis** asociada a CCR y, por lo tanto, restaurar la eubiosis en enfermedades crónicas, ayudando a reducir la activación de las vías inflamatorias, proliferativas y pro-cancerígenas y la genotoxicidad inducida por microbiota. Representa un próximo paso importante en esta línea de investigación ^[8].

5.3.7. OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

La obesidad es un **desequilibrio** entre la energía obtenida del consumo de los alimentos ingeridos y el consumo de energía, que se caracteriza por la deposición excesiva de tejido adiposo. El síndrome metabólico se caracteriza por una constelación de signos como obesidad central, hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia que aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardíaca ^[8].

Además de la ingesta de alimentos, la microbiota intestinal es el segundo factor principal detrás de la obesidad, **modulando** la absorción de nutrientes y la regulación de la energía. Por lo que contribuye a la patogénesis de la obesidad: regula la expresión génica, la síntesis de micronutrientes, la descomposición de macromoléculas complejas en la dieta, la fermentación de sustancias alimenticias no digeribles y la absorción de electrolitos ^[8].

En la actualidad, la cirugía bariátrica es el único tratamiento disponible para la obesidad mórbida que sostiene una pérdida de peso sustancial, pero se ha sugerido el trasplante de microbiota fecal, como un nuevo método para alterar la microbiota intestinal que puede conducir a cambios metabólicos beneficiosos, aunque la evidencia es preliminar ^[8].

5.3.8. DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus es un **trastorno metabólico**, caracterizado por hiperglucemia crónica acompañada de alteraciones en los metabolismos de carbohidratos, lípidos y proteínas, que representa una epidemia global. Los pacientes con diabetes tienen una función alterada de los leucocitos polimorfonucleares, actividad bactericida alterada, alteración de la función de los linfocitos T y respuesta alterada a la exposición al antígeno. La diabetes mellitus tipo I y tipo II presentan numerosas posibles complicaciones a largo plazo, generalmente proporcionales al grado y la duración de la hiperglucemia ^[8].

Como se discutió anteriormente, la microbiota intestinal tiene un papel importante en la función intestinal normal, implícitamente en el mantenimiento de la salud del huésped. Es probable que los **cambios intestinales** y de colon inducidos por DM alteren la composición del microbioma y puedan afectar la movilidad y la

estructura intestinal ^[8].

Los pacientes con diabetes tipo II y obesidad presentan un nivel reducido de bacterias productoras de butirato y una proporción mayor de bacterias patógenas: más Betaproteobacterias y niveles reducidos de Firmicutes y *Clostridium* en comparación con sujetos sanos. En estos sujetos sanos, la mayor presencia de Bacteroidetes y Firmicutes demuestra concentraciones de glucosa en plasma más bajas, concluyendo que la manipulación de la composición microbiana puede presentar un nuevo enfoque para prevenir y tratar la obesidad y la diabetes tipo II, mejorando la sensibilidad periférica a la insulina ^[8].

5.3.9. ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS.

Se considera que la alteración de la microbiota intestinal en los primeros meses de vida puede ser el origen de patología neuropsiquiátrica grave que ocurre en la edad adulta, como esquizofrenia, autismo, trastornos conductuales o cognitivos, depresión, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, etc ^[21].

La evidencia reciente, sugiere un papel potencial de la microbiota: **eje intestino-cerebro** en los trastornos neuropsiquiátricos. En los últimos años, se han realizado muchas investigaciones en esta dirección, aunque las rutas de esta relación no están completamente aclaradas, pero incluyen vías metabólicas, humorales, inmunes y neurales. Es necesaria una evaluación más profunda del papel de la flora intestinal en la génesis y el desarrollo de estas enfermedades, lo que conduciría a un nuevo enfoque terapéutico ^[21].

Recientemente, se informó del primer caso de uso en trasplante fecal para obtener la remisión de los síntomas digestivos en una niña diagnosticada con enfermedad crónica y epilepsia (bajo tratamiento con valproato de sodio hasta el trasplante). Después de 20 semanas, se observó eficacia en la prevención de convulsiones en ausencia de fármacos antiepilépticos. Otros estudios sobre el uso del trasplante fecal en pacientes con enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, autismo revelaron una mejoría en la sintomatología gastrointestinal después del trasplante fecal, un hallazgo que podría abrir una nueva ventana en el mecanismo de la enfermedad ^[8].

5.3.10. ENFERMEDADES ALÉRGICAS

En las últimas décadas, ha habido un **aumento en la prevalencia** de enfermedades alérgicas, como asma, eccema y alergias alimentarias. La evidencia reciente ha sugerido que los cambios microbianos intestinales juegan un papel importante en la influencia de eventos inmunológicos que podrían conducir al desarrollo de enfermedades alérgicas. Estos pueden ser modulados por varios factores ambientales como son la dieta, los antibióticos y las exposiciones microbianas en la vida temprana ^[21].

Investigaciones recientes, muestran, que existen diferencias entre la flora microbiana intestinal de los niños asmáticos y los niños sanos. La disminución de la abundancia relativa de *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* y *Rothia* en la primera infancia se asoció con un mayor riesgo de asma. Además, se encontró una asociación entre los cambios en la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii* y la disminución de butirato y propionato en la determinación del eccema ^[8].

La capacidad de la microbiota para influir en la **respuesta inmune** dio como resultado nuevos enfoques en la terapia y profilaxis en pacientes con alergia. El uso de TFM parece prometedor para restaurar la homeostasis inmune mediante la transferencia de una comunidad compleja de bacterias que es más estable y tiene una mayor capacidad de colonizar ^[8].

5.4. IMPACTO ECONÓMICO.

La infección por *Clostridium difficile* supone una gran carga para el sistema de salud ya que es una de las principales causas de infección adquirida en el hospital y su tratamiento antibiótico intensivo y recurrente, hace imperativa la creación de técnicas alternativas para su erradicación. En Europa, la carga económica de CDI se estimó en aproximadamente 3 mil millones de euros, con un coste por episodio que oscila entre 5.798 y 11.202 Euros ^[13].

El trasplante fecal de microbiota es una técnica **rentable** en comparación con el tratamiento clásico con vancomicina y dominante (tanto más barata, como más efectiva), en comparación con las otras terapias ^[13].

Sin embargo, con cualquier forma de trasplante, hay un coste principalmente atribuido al proceso de cribado y análisis de heces del donante: 44 Euros para evaluación clínica, 529 Euros para pruebas de heces y 207 Euros para pruebas serológicas (estimado en EEUU) ^[17].

6. CONCLUSIONES

A lo largo de la historia, el ser humano ha desarrollado una serie de técnicas y ha adquirido una serie de conocimientos, que han permitido combatir y en muchos casos, erradicar enfermedades, que han amenazado la supervivencia del mismo. La mayoría de las veces, se trata de técnicas innovadoras, de alta tecnología y de costes infinitos, que permiten la mejora en la calidad de vida del paciente e incluso la cura completa de distintas afecciones. Pero también merecen un reconocimiento las que, de forma tradicional, más humildes, pero no siempre menos efectivas, hacen que se mejore el estado de salud de ciertos pacientes, con un coste muy reducido pueden ver mejorado su bienestar; este es el mensaje, que este estudio quiere transmitir.

No podemos obviar que se trata de un trasplante, con todo lo que el término conlleva, y que, además, como cualquier técnica dirigida al tratamiento de una dolencia

o enfermedad, requiere una serie de precauciones y de controles que no podemos dejar de lado. Muy importante, es la puesta en marcha del tratamiento, pero más lo es, el seguimiento, que, en muchos casos, como se ha ido reflejando en el trabajo, no se ha realizado y que nos mostraría tanto la efectividad, como las posibles mejoras para terapias futuras.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. BORODY TJ., BRANDT L., PARAMSOTHY S. 2014. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Current Opinion Gastroenterology*, 30(1): pp. 97–105.
2. BROOKE W. et al. 2019. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, pp 1-4.
3. CASTAÑEDA C. 2019. Trasplante de microbiota fecal. *Revista Cubana de Pediatría*. 91(3):e829.
4. COSKUNPINAR, E., et al. 2018. The Importance of Fecal Transplantation in Personalized Medicine. *Bezmialem Science*, 6(4), pp.305-311.
5. CRUZ R et al (2018). Claves prácticas para un trasplante de microbiota fecal por colonoscopia en infección por *Clostridium difficile* recurrente. Experiencia en un centro universitario. *Revista chilena de infectología*, 35(5); pp. 566-573.
6. DEL CAMPO-MORENO R. 2018. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(4), pp. 241–245.
7. DODIN M., KATZ DE. 2014. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *The international Journal of clinical practise*, 68(3), pp. 363-368.
8. FILIP M, TZANEVA V, DUMITRASCU DL. fecal transplantation: digestive and extradigestive clinical applications. *Clujul Medical* Vol.91, No. 3, 2018: 259-265.
9. GUTIÉRREZ-ARMESTO A. Trasplante de microbiota fecal en infección recurrente por *Clostridium difficile*. Informe de tecnologías emergentes. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud.
10. HOLGUÍN L et al. 2017. Microbiota intestinal y sus generalidades en el organismo del ser humano. *Biociencias*.
11. OOIJEVAAR RE et al. 2018. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 24, pp. 452-462.

12. PAREDES, A. et al. 2019. Protocolos asistenciales para mejorar la Gestión interdisciplinar de las enfermedades digestivas en el ámbito hospitalario (PRODIGGEST). Trasplante de microbiota fecal por colonoscopia para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile*.
13. RAMAIA D. et al. 2019. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Annals of Gastroenterology* 32, pp. 30-38.
14. REIGADAS E. et al. 2018. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol, and results. *Revista Española de Quimioterapia*; 31(5), pp. 411-418.
15. RODRÍGUEZ E. et al. 2015. Trasplante fecal de microbiota. *Gastroenterología y Hepatología*, 38(3), pp. 123-134.
16. SMITS LP et al. 2013. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology*, 145, pp. 946–953.
17. TURSE E. et al. 2019. Fecal microbiota transplantation donation: the gift that keeps on giving. *Current Opinion in Pharmacology*, 49, pp. 24-28.
18. WALDBAUM C, ANTELO P, SORDÁ J. 2017. Infección severa y complicada por *Clostridium difficile* resuelta con trasplante de microbiota. *Acta Gastroenterología Latinoamericana*; 47(3), pp. 211-215.
19. WANG S et al. 2016. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*, Aug 16;11(8): e0161174.
20. ZAMUDIO A. et al. 2017. Rompiendo paradigmas. Trasplante de microbiota intestinal: reporte preliminar. *Cirugía y Cirujanos*, 85, pp. 6-12.
21. ZHOU Y et al. 2019. Are There Potential Applications of Fecal Microbiota Transplantation beyond Intestinal Disorders?. *BioMed Research International*. Volume 2019, pp. 0-11.

8. AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a la Universidad de Cantabria por permitirme el acceso a la documentación necesaria para realizar este trabajo y concretamente, al tutor responsable, Félix J. Sangari por su dedicación y buena voluntad a la hora de proporcionarme información de interés, además de corregir las distintas lagunas que han surgido en la elaboración; a la Dra. Rosa del Campo por responder las consultas que he ido realizando; y finalmente a mi madre por su apoyo incondicional durante la elaboración de esta revisión y durante esta larga carrera.